

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» МЗ РФ Кузькова Всеволода Владимировича

на диссертацию Бахаревой Юлии Александровны

### **«РАННЯЯ АКТИВИЗАЦИЯ ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ С ИСКУССТВЕННЫМ КРОВООБРАЩЕНИЕМ ПО ПОВОДУ СЛОЖНЫХ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА»,**

представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.20 — анестезиология и реаниматология

#### **Актуальность темы диссертационного исследования**

Врожденные пороки сердца у детей остаются актуальной проблемой современной анестезиологии и интенсивной терапии, что связано с высокой сложностью обеспечения как корректирующих хирургических вмешательств, так и периоперационного периода. В снижении риска послеоперационных осложнений, в том числе, угрожающих жизни доказанное значение может иметь внедрение принципов ускоренной ранней реабилитации пациентов любого возраста. Настойчивая реализация принципов *fast-track* может также способствовать снижению нагрузки на персонал и уменьшению продолжительности и стоимости стационарного лечения, что является актуальной задачей современного здравоохранения. Несмотря на доказанную эффективность этого подхода во взрослой практике, ее реализация у детей, тем более, после восстановительных или компенсирующих кардиохирургических вмешательств в условиях искусственного кровообращения, является актуальной и перспективной задачей, требующей пристального и комплексного изучения. Ранняя реализация тактики ускоренного ведения требует мультидисциплинарного подхода с привлечением таких специалистов, как кардиологи, педиатры, и, несомненно, специалисты в области анестезиологии и интенсивной терапии.

Диссертационное исследование соискателя посвящено актуальной проблеме и, в целом, имеет структуру, близкую к традиционной. В обзоре литературы рассмотрены такие аспекты как ранняя активизация в детской кардиохирургии, анестезиолого-реанимационные аспекты хирургии врожденных

пороков сердца, патофизиология экстракорпорального кровообращения, процесс сепарации клеток крови, течение острой фазы воспаления, а также фармакология и классификация анестетиков, включая пропофол и севофлюран. Рассмотрены кардиопротекторное действие севофлурана, ишемически-реперфузионное повреждение миокарда, аспекты применения антиоксидантов, проблема белково-энергетической недостаточности при ВПС, влияние стресса на пищеварительную систему, состав и свойства грудного молока и питательных смесей, в частности, состав адаптивных и полуэлементных. В целом обзор литературы отражает текущее состояние знаний в области проблематики диссертационного исследования.

В разделе Методы детально представлены структура и методика исследований. В исследование включены результаты хирургического лечения и послеоперационной интенсивной терапии 422 детей, перенесших вмешательство по поводу врожденных пороков сердца. Комплексность работы подтверждает включение таких аспектов как обоснование оптимальной методики общей анестезии и фармакологическое прекондиционирование миокарда, оценка и изменение антиоксидантного статуса, применение кровесберегающих технологий, периоперационная коррекция нутритивного статуса у детей до года с гипотрофией I–II степени. Важно подчеркнуть комплексность и современность оценки эффективности нового методологического подхода.

### **Научная новизна и практическая значимость результатов исследования**

Впервые в отечественной практике представлен комплексный и мультиmodalный подход к ускорению реабилитации детей, подвергнутых сложным восстановительным кардиохирургическим вмешательствам в условиях ИК. В одном из разделов рассматривается влияние анестезии на послеоперационный период в частности последствие использования ингаляционной анестезии на послеоперационную сердечную дисфункцию, Впервые рассмотрено влияние комплекса антиоксидантов и антигипоксантов на активизацию детей грудного возраста после операций с искусственным кровообращением. Описано применение несомненно действенной методики обработки донорской эритроцитарной взвеси с помощью аппарата для аутогемотрансфузии перед заполнением аппарата искусственного кровообращения, приводящей к снижению послеоперационной воспалительной реакции организма. Изменение методики энтерального питания детей в грудном

возрасте с гипотрофией I-II степени, с целью ранней активизации после операций с ИК, так же является новым и актуальным.

### **Достоверность и обоснованность выводов и практических рекомендаций**

Представленное исследование носило комплексный характер, включая как обсервационный, так и сравнительный компоненты и выполнялось в ряд этапов, представленных как подразделы в главе «Методы» и отдельными главами в условном разделе «Результаты». Представлены критерии включения, исключения и не включения в исследование.

Материал собран корректно, формирование групп исследования имеет определенные недостатки, которые, впрочем, преодолимы. В исследовании использованы современные диагностические и лабораторно-инструментальные методики, что позволило получить объективную информацию о результатах периоперационного состояния более 400 пациентов.

Иллюстративный материал, представленный в диссертационном исследовании, в полной мере отражает полученные результаты и процесс подготовки соответствующих выводов. Практические рекомендации логично вытекают из сформулированных выводов и в полной мере соответствуют потребностям специалистов практического здравоохранения, занимающихся ведением детей после кардиохирургических вмешательств. Результаты проведенных докторантом исследований были многократно представлены в ходе конгрессов, съездов и конференций. Результаты диссертационного исследования всесторонне освещены в 57 публикациях, из них 15 — в периодических научных изданиях, рецензируемых ВАК.

### **Оценка оформления и содержания диссертации**

Структура диссертационного исследования традиционна. Работа состоит из обзора литературы, главы, описывающей материалы и методы исследования и характеристику изучаемых групп, шесть глав собственных наблюдений, обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации и библиографический указатель. Список литературы включает 432 библиографических источников — 233 отечественных (54%) и 199 (46%) зарубежных. Работа содержит 59 таблиц и иллюстрирована 60 рисунками.

Обзор литературы занимает 24 страницы (9% от объема работы) и

подготовлен с использованием данных современных, главным образом, зарубежных литературных источников. Раздел удовлетворительно иллюстрирован и соотносится со структурой работы.

Во второй главе диссертационного исследования рассмотрены использованные материалы и методы. Они представлены логично и переходит от общих положений к частным. Дано обоснование необходимости использования современных лабораторных методов исследования, а также текущие лабораторные нормативы. Подробное описание методов диагностики дает детальное представление о представленных выше факторах, оказывающих влияние на раннюю активизацию детей после кардиохирургических вмешательств с ИК. Описаны суммарные показатели исследования, структура объединенных работ и характер исследований. Последовательно представлены группы исследования анестетика севофлурана, изменение антиоксидантного статуса, кровесберегающих технологий, нутритивного протокола у детей до года с гипотрофиией I и II степени. Освещена эффективность ранней активизации детей грудного возраста, оперированных с искусственным кровообращением, как основной методологический подход к анестезиолого-реаниматологическому обеспечению. Раздел занимает 26 страниц, что составляет 10% текста исследования. В этом разделе представлены характеристики групп по морфологическим и основным оперативным показателям, структура хирургических вмешательств. Разобраны этические моменты включения и общие методы обследования и диагностики, степени гипотрофии, подготовка к оперативным вмешательствам, премедикация и специфическая методика анестезиологического пособия, варьирующая в зависимости от группы исследования. Представлено обеспечение экстракорпорального кровообращения, методики интраоперационной защиты миокарда и введения антиоксидантов, критерии оценки антиоксидантной защиты, использование аутогемотрансфузии. Уделено внимание технике хирургических вмешательств, показания и техника инотропной поддержки и использования временного водителя ритма, мониторинг гемодинамики и газообмена. В рамках послеоперационного периода рассмотрено обеспечение пациента после операции, в частности антибактериальная терапия и микробиологический контроль, нутритивная поддержка в раннем постперфузионном периоде, критерии оценки эффективности энтерального кормления, методика взвешивания, оценка эффективности защиты миокарда. Представление материалов и методов исследования отличается полнотой и структурированностью и полностью отражает следующие результаты исследования.

Также, во второй главе в деталях представлены основы статистического анализа собственных данных. Оценка выполнялась с использованием современных статистических методов с оценкой распределения, что важно с учетом относительно большого размера выборки. Параметры эффективности использования разработанного метода приведены в соответствие с требованиями CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials). Приведена методика расчета валидационных параметров, в частности, таких как снижение абсолютного риска (CAP) и обратная величина — показатель NNT (Number Needed to Treat). Межгрупповые различия считали статистически достоверными при  $p \leq 0,05$ .

Далее в шести главах, поэтапно представлены собственные результаты соискателя. Суммарно, результаты, приведенные в главах 3–8, занимают 107 стр. (42%).

В главе № 3 представлено результаты оценки эффективности методики общей анестезии. Рассмотрены собственные результаты, касающиеся гемодинамики в предперфузионном периоде, клинической эффективности общей анестезии на основе севофлурана, время пробуждения оперированных детей и длительность ИВЛ легких после операции, количество реинтубаций трахеи и интраоперационные дозы анальгетиков.

В главе № 4 представлены результаты профилактики сердечной недостаточности с помощью анестетической кардиопротекции при ориентации на раннюю активизацию оперированных детей. Выполнен анализ уровня кардиоспецифического тропонина I в ранний послеоперационный период и особенностей восстановления сердечного выброса, состояния гемодинамики в постперфузионный и в послеоперационный период, особенностей симпатомиметической терапии в периоперационный период, сердечного ритма у оперированных детей в постперфузионный период, а также оценки эффективности кардиопротекции.

В главе № 5 освещены результаты использования комплекса антиоксидантов и антигипоксантов для усиления периоперационной защиты детей грудного возраста, оперируемых в условиях ИК, в частности, состояние антиоксидантной системы крови в периоперационный период, транспорта кислорода в периоперационный период, периоперационная гемодинамика, Клиническая эффективность интраоперационного применения комплекса антиоксидантов и антигипоксантов

В главе № 6 представлены собственные результаты касательно эффективности использования аппаратной аутогемотрансфузии при ранней активизации детей грудного возраста после операций с искусственным кровообращением. Приведены лабораторные проявления послеоперационной системной воспалительной реакции, освещены периоперационный цитокиновый статус, эффективность аппаратной аутогемотрансфузии для уменьшения показаний к гемотрансфузии и профилактике периоперационной анемии, показатели эффективности комплексного применения метода аппаратной аутогемотрансфузии.

Глава 7 дает обзор результатов оптимизации периоперационного нутритивного протокола в избранной группе детей. В частности, приведены динамика белкового обмена, гемоглобина и трансферрина, мочевины и креатинина, контроль прибавки веса тела, частота изменения антибактериального протокола. Представлены клиническая эффективность оптимизированного протокола нутритивной поддержки и оценка эффективности изученного подхода в снижении частоты нозокомиальной пневмонии.

Наконец, глава 8 дает нам результирующую картину клинической эффективности ранней активизации детей грудного возраста после операций с искусственным кровообращением. Рассмотрены продолжительность ИВЛ, частота нозокомиальных инфекций легких, длительность госпитализации в палате интенсивной терапии. Представлена интегральная характеристика клинической эффективности, снижение абсолютного и относительного риска и показатель NNT.

Собственно глава «Обсуждение» занимает 8 страниц и является дополнением к частным эпизодам обсуждения в главах 3–7. Широко представлены ссылки на работы отечественных и зарубежных авторов.

Заключение представлено на 16 страницах и подводит итог дискуссии и представленным результатам. Далее представлены 6 выводов и 4 практические рекомендации.

Можно утверждать, что лишь комплексная оценка направлений и оптимизация ряда методов интенсивной терапии в послеоперационном периоде может стать залогом успешной ускоренной реабилитации после сложных кардиохирургических вмешательств! В представленной работе доказана эффективность и преимущества ранней послеоперационной активизации как меры, которая улучшает результаты лечения сложных врожденных пороков

сердца у детей грудного возраста. Исследование освещает комплекс актуальных и важных задач, решение которых имеет большое значение для отечественного здравоохранения. В частности, это касается разработки и обоснования оптимальной методики общей анестезии, обеспечивающей раннюю активизацию детей грудного возраста при операциях с искусственным кровообращением, исследования эффективности дополнительной защиты миокарда с помощью севофлурана во время операций с ИК у детей, модификации риска острой сердечной недостаточности, препятствующей быстрой активизации; изучения влияния антиоксидантов и антигипоксантов на динамику антиоксидантной защиты, а также показателей транспорта и утилизации кислорода после коррекции сложных врожденных пороков сердца. Не менее важна для современной педиатрической практики разработка и внедрение комплексной методики обработки компонентов крови с помощью аутотрансфузии, обеспечивающей снижение системной воспалительной реакции после операций с ИК, обоснование и внедрение методики периоперационного энтерального питания полуэлементными смесями у детей с гипотрофией.

В исследовании показано, что применение комплексного методологического подхода, включающего изменения в протоколе анестезиологического пособия, комплексного использования аппарата для аутогемотрансфузии, изменения протокола нутритивной поддержки и воздействие на оксидантную систему, способствует снижению времени активизации детей после коррекции врожденных пороков сердца. Это выразилось в быстром восстановлении сердечной деятельности, в уменьшении доз и длительности применения инотропных препаратов, в снижении времени искусственной вентиляции легких и непосредственно реализации системной воспалительной реакции организма, а также снижении частоты послеоперационных осложнений.

Можно констатировать, что ранняя активизация обеспечила не только снижение числа послеоперационных осложнений, но и обеспечила значимый экономический эффект, сократив дорогостоящее лечение оперированных детей в палате интенсивной терапии. Предложенные методы комплексной защиты миокарда внедрены в повседневную работу Иркутского кардиохирургического центра, ГБУЗ ИОДКБ, ГБУЗ «Городская клиническая больница № 7» г. Москвы.

Диссертация написана литературным языком, хорошо иллюстрирована. Вместе с тем, при рецензировании работы возник ряд замечаний к структуре и отдельным элементам оформления.

Таблицы с характеристикой пациентов и структурой вмешательств было бы целесообразно представить в разделе, посвященном результатам исследования. Главы 3, 4, 5, могли бы быть представлены как подразделы общей главы «Собственные результаты». В «Обзоре литературы» могло бы быть уменьшено число разделов. Кроме того, под некоторыми таблицами нет подписей методов анализа и расшифровки аббревиатур, а на некоторых рисунках не представлены маркеры достоверных отличий. В разделах результаты (главы 3–8) встречаются избыточные элементы дискуссии.

Сделанные замечания не являются принципиальными и не снижают общей положительной оценки диссертационного исследования. Принципиальных замечаний к работе нет. При изучении работы также возникли следующие вопросы:

1. Исходя из возможного негативного влияния севофлюрана на когнитивные функции и риск делирия у детей, прокомментируйте полученные вами результаты в отношении влияния этого анестетика на возможность ускоренного восстановления после вмешательства.
2. Каковы, на ваш взгляд, механизмы кардиопротекторного действия антигипоксантов у детей? При значимом влиянии на риск послеоперационной острой сердечной недостаточности, могли ли эти препараты оказать влияние на исход и скорость восстановления после вмешательства?
3. Каковы возможные механизмы противовоспалительного действия аутогемотрансфузии? Может ли отказ от донорской эритроцитарной массой быть основным фактором, повлекшим снижение частоты инфекционных осложнений?

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Бахаревой Юлии Александровны «Ранняя активизация детей первого года жизни после операций с искусственным кровообращением по поводу сложных врожденных пороков сердца», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.02 — анестезиология и реаниматология, является законченным научно-квалификационным трудом, в котором содержится решение важной научной проблемы - улучшение исходов у детей, перенесших

операции с искусственным кровообращением по поводу сложных врожденных пороков сердца, что имеет существенное практическое значение для современной анестезиологии и реаниматологии.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов, представленная работа полностью соответствует критериям, установленным п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями от 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 г. № 748), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор Бахарева Юлия Александровна заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.20 — анестезиология и реаниматология.

Профессор кафедры анестезиологии и  
реаниматологии ФГБОУ ВО  
«Северный государственный  
медицинский университет» МЗ РФ,  
доктор медицинских наук, доцент

Кузьков Все́волод Влади́мирович

ФГБОУ ВО «СГМУ» (г. Архангельск) МЗ РФ

## Кафедра анестезиологии и реаниматологии

Адрес: 163000 г. Архангельск, Троицкий проспект д. 51,

Тел.: 8(182)28-57-91; 8(8182) 63-27-30

E-mail: info@nsmu.ru; v\_kuzkov@mail.ru

Веб-сайт: [www.nsmu.ru](http://www.nsmu.ru), [www.arsgmu.ru](http://www.arsgmu.ru)

